



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Μ. ΣΑΡΜΟΥΣΑΚΗ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 26-11-2009
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 83750

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-287/27-8-2009.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ** τροποποιείται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ετοποσιδίη

ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε καψάκιο περιέχει
Κάθε φιαλίδιο περιέχει

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο μαλακό.
Ενέσιμο διάλυμα.

4 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για:
Κακοήθεις όγκους των όρχεων
Μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος
Νόσο του Hodgkin
Μη Hodgkin λέμφωμα
Μη λεμφοκυτταρική οξεία λευχαιμία

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

Η συνήθης δόση του από του στόματος ετοποσιδης είναι 100-200 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1 έως 5, ή 200 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα τις ημέρες 1, 3 και 5, κάθε 3 με 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι εγκεκριμένα για χρήση στην υπό θεραπεία πάθηση.

Η δοσολογία των καψακίων ετοποσιδης στηρίζεται στην προτεινόμενη δοσολογία για ενδοφλέβια χορήγηση λαμβάνοντας υπόψη τη δόσοεξαρτώμενη βιοδιαθεσιμότητα των καψακίων ετοποσιδης. Δόση 100 mg από το στόμα αντιστοιχεί σε 75 mg ενδοφλέβιας δόσης, ενώ δόση 400 mg από το στόμα αντιστοιχεί σε 200 mg ενδοφλέβιας δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα επίσης ποικίλλει από άτομο σε άτομο μετά από δόσεις χορηγούμενες από το στόμα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν συνταγογραφείται το φάρμακο αυτό. Με δεδομένη τη σημαντική διακύμανση μεταξύ ασθενών, μπορεί να απαιτούνται οι ανάλογες δοσολογικές ρυθμίσεις προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα, λαμβάνοντας υπόψη τα μυελοκατασταλτικά αποτελέσματα και των άλλων φαρμάκων στο συνδυασμό ή τα αποτελέσματα προηγηθείσας ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας που μπορεί να έχουν περιορίσει τα αποθέματα του μυελού των οστών.

Ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα των καψακίων ετοποσιδης είναι 50 mg/m² επιφανείας σώματος ημερησίως για 2 έως 3 εβδομάδες, με κύκλους επαναλαμβανόμενους μετά διακοπή μιας εβδομάδος ή μετά την ανάνηψη από τη μυελοκαταστολή.

Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 200 mg θα πρέπει να δίδονται διαιρεμένες (2 φορές ημερησίως).

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ακόλουθες προσαρμογές στην αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, με βάση την μετρηθείσα κάθαρση της κρεατινίνης:

Μετρηθείσα Κάθαρση Κρεατινίνης	Δόση Ετοποσιδης
>50 ml/min	100% της δόσης
15-50 ml/min	75% της δόσης

Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να υπολογίζονται με βάση την ανοχή του ασθενούς και το κλινικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ακόμη μεγαλύτερης μείωσης της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Κατά την χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για την σωστή χρήση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων (βλ. 6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

Ενδοφλέβια χορήγηση

Η ετοποσιδη χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 60 λεπτών και σε συγκεντρώσεις μέχρι 0,4 mg/ml.

Η συνήθης δόση της ετοποσιδης είναι 50 έως 100 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1 ως 5, ή 100 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1, 3 και 5, κάθε 3 με 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι εγκεκριμένα για χρήση στην υπό θεραπεία πάθηση.

Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα, λαμβάνοντας υπόψη τα μυελοκατασταλτικά αποτελέσματα και των άλλων φαρμάκων στο συνδυασμό ή τα αποτελέσματα προηγηθείσης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας που μπορεί να έχουν περιορίσει τα αποθέματα του μυελού των οστών.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ακόλουθες προσαρμογές στην αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, με βάση την μετρηθείσα κάθαρση της κρεατινίνης:

Μετρηθείσα Κάθαρση Κρεατινίνης	Δόση Ετοποσιδης
>50ml/min	100% της δόσης
15-50 ml/min	75% της δόσης

Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να υπολογίζονται με βάση την ανοχή του ασθενούς και το κλινικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ακόμη μεγαλύτερης μείωσης της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Κατά την χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για την σωστή χρήση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων (βλ. 6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

4.3 Αντενδείξεις

Η ετοποσιδη αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγουμένως υπερευαίσθησία στην ετοποσιδη ή τη φωσφορική ετοποσιδη ή/και σε κάποιο από τα συστατικά της φαρμακοτεχνικής μορφής.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και με κάθε δυνητικά τοξική ένωση, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του διαλύματος της ετοποσιδης. Είναι πιθανό να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τυχαία επαφή με την ετοποσιδη. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το διάλυμα της ετοποσιδης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει αμέσως το δέρμα ή οι βλεννογόνοι να πλυθούν καλά με νερό και σαπούνι (βλ. λήμμα 6.6).

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η ετοποσιδη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Λόγω βαρειάς μυελοκαταστολής δυνατόν να παρουσιασθεί λοίμωξη ή αιμορραγία.

Θανατηφόρος μυελοκαταστολή έχει εμφανισθεί μετά από χορήγηση ετοποσιδης. Ασθενείς που λαμβάνουν ετοποσιδη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και συχνά για μυελοκαταστολή, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά από τη θεραπεία. Περιοριστική της δοσολογίας καταστολή του μυελού των οστών είναι η πιο σημαντική τοξική επίδραση που έχει αναφερθεί από τη θεραπεία με ετοποσιδη. Για το λόγο αυτό οι παρακάτω μετρήσεις πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη χορήγηση ετοποσιδης: μέτρηση αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνης, λευκών αιμοσφαιρίων και λευκοκυτταρικού τύπου. Αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mm³ ή απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω από 500/mm³, αποτελούν ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας μέχρις ότου οι τιμές αίματος βελτιωθούν επαρκώς.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων που εκδηλώνονται με ρίγος, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια και υπόταση. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να

ακολουθήσει, κατά την κρίση του ιατρού, χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την πίεση, κορτικοστεροειδών, αντιϊσταμινικών, ή παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του αίματος.

Έχει αναφερθεί υπόταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση και επομένως συστήνεται η χορήγηση της ενέσιμης ετοποσιδής να γίνεται σε διάστημα 30 έως 60 λεπτών. Μεγαλύτεροι χρόνοι έγχυσης μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ανοχή του ασθενούς. Η ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΤΑΧΕΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ.

Σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάζεται η χρήση της ετοποσιδής για χημειοθεραπεία, ο γιατρός θα πρέπει να υπολογίζει το όφελος από το φάρμακο έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες από αυτές εάν διαγνωσθούν εγκαίρως είναι αναστρέψιμες. Αν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να ελαττωθεί η δόση του φαρμάκου ή να διακοπεί η χορήγηση και να ληφθούν μέτρα σύμφωνα με την κρίση του ιατρού. Επανεναρξη της θεραπείας με ετοποσιδή θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ασθενείς με χαμηλή λευκωματίνη ορού μπορεί να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από την ετοποσιδή.

Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια και να μη χορηγείται σε εκείνους με μη αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρική χρήση: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχει συστηματικά μελετηθεί στα παιδιά.

Η ενέσιμη ετοποσιδή περιέχει πολυσορβικό 80. Σε πρόωρα βρέφη, ένα επικίνδυνο για τη ζωική σύνδρομο ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας, επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας, θρομβοπενίας και ασκίτη συσχετίστηκε με ενέσιμο προϊόν της βιταμίνης E που περιείχε πολυσορβικό 80.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υψηλή δόση κυκλοσπορίνης, που επέφερε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 2000ng/ml, όταν χορηγήθηκε μαζί με ετοποσιδή, οδήγησε σε αύξηση στην έκθεση στην ετοποσιδή (AUC) κατά 80% και σε ελάττωση της ολικής σωματικής κάθαρσης της ετοποσιδής κατά 38%, σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο ετοποσιδής (μονοθεραπεία).

Ταυτόχρονη χορήγηση σισπλατίνης έχει συσχετισθεί με μειωμένη ολική σωματική κάθαρση της ετοποσιδής.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Η ετοποσιδή μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε εγκύους ασθενείς. Η ετοποσιδή έχει προκαλέσει τερατογένεση σε ποντικούς και αρουραίους. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η αποφυγή της εγκυμοσύνης. Αν το φάρμακο χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή η ασθενής μείνει έγκυος κατά την διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ειδοποιηθεί για τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και επειδή υπάρχει η πιθανότητα σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών από την ετοποσιδή στα νήπια που θηλάζουν, πρέπει, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα, να αποφασίζεται εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα προς το παρόν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο κατωτέρω πίνακας παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

		αντιδράσεις** (π.χ. ρίγη, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμος, δύσπνοια, υπόταση, κρίσεις
Ανοσοποιητικού Συστήματος	Σπάνιες (από	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος	Σπάνιες	Σπασμοί***, οπτική νευρίτιδα, φλοιώδης τύφλωση,
Αγγειακές Διαταραχές		Παροδική συστολική υπόταση μετά από
Διαταραχές του Αναπνευστικού Συστήματος, του Θώρακα και του	Σπάνιες	Πνευμονική ίνωση, διάμεση
του Ήπατος	Συχνές	Βλεννογονίτιδα (περιλαμβάνει στοματίτιδα
των Διαταραχές του Δέρματος και Ιστού		Κοιλιακό άλγος,
Γενικές διαταραχές και	Σπάνιες	Ηπατοτοξικότητα
		Αλωπεκία
		επιδερμική νεκρόλυση, αναμνηστική ακτινοβολία,
		Εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση από το σημείο της

* Έχει αναφερθεί μυελοκαταστολή με θανατηφόρο έκβαση.
 ** Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να είναι θανατηφόρες.
 *** Οι με

Στις ακόλουθες παραγράφους, οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθυμητών ενεργειών, που δίδονται ως μέσος όρος επί τοις εκατό, έχουν προκύψει από μελέτες μονοθεραπείας με ετοποσιδίη.

Αιματολογικές διαταραχές: Μυελοκαταστολή με θανατηφόρο έκβαση έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση ετοποσιδης (βλ. 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η μυελοκαταστολή είναι πάρα πολύ συχνά περιοριστική της δοσολογίας, με τη μικρότερη τιμή των κοκκιοκυττάρων να εμφανίζεται σε 7 ως 14 ημέρες και με τη μικρότερη τιμή αιμοπεταλίων να εμφανίζεται σε 9 ως 16 ημέρες,

οστών είναι συνήθως πλήρης την 20η ημέρα και δεν έχει αναφερθεί αθροιστική τοξικότητα. Λευκοπενία και βαρεία λευκοπενία (λιγότερα από 1000 κύτταρα/ mm^3) παρατηρήθηκαν στο 60% - 91% και στο 7% - 17% αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ετοποσιδή. Θρομβοπενία και βαρεία θρομβοπενία (λιγότερα από 50.000 αιμοπετάλια/ mm^3) παρατηρήθηκαν στο 28% - 41% και 4% - 20% αντίστοιχα στην ίδια ομάδα ασθενών. Εμφάνιση οξείας λευχαιμίας με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, αναφέρθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ετοποσιδή σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα (βλ. 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Γαστρεντερικές διαταραχές: Ναυτία και έμετος είναι οι κυριότερες γαστρεντερικές διαταραχές. Έχουν παρατηρηθεί στο 31% - 43% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετοποσιδή ενδοφλέβια. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν συνήθως να ελεγχθούν με αντιεμετική αγωγή. Ανορεξία έχει παρατηρηθεί στο 10% - 13% των ασθενών και στοματίτιδα στο 1% - 6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετοποσιδή ενδοφλέβια. Μπορεί να παρατηρηθεί ήπια έως μετρίου βαρύτητας βλεννογονίτιδα ή οισοφαγίτιδα. Διάρροια έχει παρατηρηθεί στο 1% - 13% αυτών των ασθενών.

Αλωπεκία: Αναστρέψιμη αλωπεκία, που μερικές φορές μπορεί να είναι ολική, έχει αναφερθεί μέχρι ποσοστού 66% των ασθενών.

Υπόταση: Παροδική υπόταση μη σχετιζόμενη με καρδιοτοξικότητα ή ΗΚΓ γραφικές αλλοιώσεις μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση έχει αναφερθεί σε 1% ως 2% των ασθενών. Για να προληφθεί η εμφάνισή της, συνιστάται η χορήγηση της ετοποσιδής να γίνεται με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 έως 60 λεπτών. Εάν εμφανισθεί υπόταση, συνήθως ανταποκρίνεται στη διακοπή της έγχυσης και χορήγησης υγρών και/ή άλλης κατάλληλης υποστηρικτικής αγωγής. Κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αργότερος ρυθμός χορήγησης. Δεν έχει παρατηρηθεί υπόταση μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης και τη παρέλευση κάποιου χρονικού διαστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις: Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από ρίγος, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια ή/και υπόταση έχουν αναφερθεί στο 0,7% - 2% των ασθενών κατά την διάρκεια ή αμέσως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της ετοποσιδής. Υψηλότερα ποσοστά αναφυλακτοειδών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε παιδιά που έλαβαν έγχυσεις σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από τις προτεινόμενες. Δεν είναι γνωστός με βεβαιότητα ο τρόπος με τον οποίο επιδρά η συγκέντρωση ή η ταχύτητα έγχυσης στην ανάπτυξη αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις συνήθως ανταποκρίνονται σύντομα στη διακοπή της χορήγησης της ετοποσιδής και την εν συνεχεία χορήγηση, ανάλογα με την περίπτωση, φαρμάκων που αυξάνουν την πίεση, κορτικοστεροειδών, αντιισταμινικών και παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του αίματος.

Αναφέρθηκαν οξείες θανατηφόρες αντιδράσεις με βρογχόσπασμο. Υπέρταση ή/και έξαψη ή/και σπασμοί έχουν επίσης αναφερθεί. Η πίεση του αίματος συνήθως επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα λίγες ώρες μετά την διακοπή της έγχυσης. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν με την αρχική δόση της ετοποσιδής. Άπνοια με αυτόματη ανάκτηση της αναπνοής μετά τη διακοπή της έγχυσης έχει περιγραφεί.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίσθηκαν πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν καψάκια από το στόμα.

Νευροπάθεια: Η χρήση της ετοποσιδής έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί περιφερική νευροπάθεια στο 0,7% των ασθενών.

Σε μερικές περιπτώσεις μετά από εξαγγείωση παρουσιάσθηκε ερεθισμός και φλεγμονή μαλακών ιστών. Εξέλκωση δεν έχει γενικά παρατηρηθεί.

Άλλες τοξικές δράσεις: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σπάνια: διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονική ίνωση, σπασμοί (μερικές φορές συνδεδεμένοι και με αλλεργικές αντιδράσεις), τοξικότητα κεντρικού νευρικού συστήματος (υπνηλία και κόπωση), ηπατοτοξικότητα,

παράταση του αισθήματος της γεύσεως μετά την παύση του ερεθίσματος, πυρετός, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (έχει αναφερθεί ένα θανατηφόρο επεισόδιο), εξάνθημα, μελάγχρωση, κνησμός, κνίδωση, δερματίτιδα από αναμνηστική ακτινοβολία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, εξασθένιση, κακουχία, παροδική φλοιώδης τύφλωση και οπτική νευρίτιδα.

4.9 Υπερδοσολογία

Συνολικές δόσεις 2,4 g/m² έως 3,5 g/m² επιφανείας σώματος που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια εντός 3 ημερών κατέληξαν σε σοβαρή βλεννογονίτιδα και μυελοτοξικότητα.

Μεταβολική οξέωση και περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις ετοποσιδης.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: L01CB01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ετοποσιδη (γνωστή και ως VP-16-213 ή VP-16) είναι ημισυνθετικό παράγωγο της ποδοφυλλοτοξίνης, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ορισμένων νεοπλαστικών παθήσεων.

Η κυριότερη μακρομοριακή δράση της ετοποσιδης φαίνεται να είναι η διάσπαση της διπλής έλικας του DNA μέσω αλληλοεπίδρασης με τη DNA-τοποϊσομεράση II ή με σχηματισμού ελευθέρων ριζών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) αυξάνουν γραμμικά για δόσεις 100-600 mg/m². Μετά από χορήγηση ημερησίων δόσεων 100 mg/m² επιφανείας σώματος για 4-6 ημέρες η ετοποσιδη δεν συσσωρεύεται στο πλάσμα.

Η ετοποσιδη εισέρχεται ελάχιστα στο ΕΝΥ. Οι συγκεντρώσεις της ετοποσιδης είναι υψηλότερες στον φυσιολογικό πνεύμονα παρά στις πνευμονικές μεταστάσεις και είναι παρόμοιες στους πρωτοπαθείς όγκους και τους φυσιολογικούς ιστούς του μυομητρίου. *In vitro*, η ετοποσιδη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό (97%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Μία αντίστροφη σχέση, μεταξύ των επιπέδων της λευκωματίνης στο πλάσμα και της νεφρικής κάθαρσης της ετοποσιδης έχει αναφερθεί στα παιδιά. Σε μία μελέτη επιδράσεων άλλων θεραπευτικών παραγόντων στην *in vitro* σύνδεση της ¹⁴C ετοποσιδης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, μόνο η φαινυλβουταζόνη, το σαλικυλικό νάτριο και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ εκτόπισαν την συνδεδεμένη με πρωτεΐνες ετοποσιδη σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται γενικώς *in vivo*.

Το ποσοστό της σύνδεσης της ετοποσιδης βρίσκεται σε απευθείας συσχέτιση με την λευκωματίνη του ορού σε καρκινοπαθείς και φυσιολογικούς εθελοντές. Μη συνδεδεμένο ποσοστό ετοποσιδης συσχετίζεται σημαντικά με την χολερυθρίνη σε καρκινοπαθείς. Φαίνεται ότι υπάρχει μία σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της λευκωματίνης του ορού και του ποσοστού της ετοποσιδης που βρίσκεται ελεύθερο (μη συνδεδεμένο).

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ¹⁴C – ετοποσιδης (100-124 mg/m²), η μέση ανάκτηση ραδιενέργειας στα ούρα ήταν 56% της δόσης στις 120 ώρες. Το 45% αυτής της ποσότητας αποβλήθηκε σαν ετοποσιδη. Η ανάκτηση της ραδιενέργειας στα κόπρανα ήταν 44% της δόσης στις 120 ώρες.

Η χολική απέκκριση αναλλοιώτου φαρμάκου και/ή των μεταβολιτών είναι μία σημαντική οδός απέκκρισης της ετοποσιδης, εφ'όσον η ανάκτηση της ραδιενέργειας στα κόπρανα είναι το 44% της δόσης που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως.

Στους ενήλικες η συνολική σωματική κάθαρση της ετοποσιδης συσχετίζεται με την κάθαρση κρεατινίνης, τη χαμηλή συγκέντρωση λευκωματίνης στον ορό και τη μη νεφρική κάθαρση.

Ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που λαμβάνουν ετοποσιδη, έχουν ελαττωμένη ολική σωματική κάθαρση, αυξημένη AUC και μειωμένο όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (βλ. 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Σε ενήλικες καρκινοπαθείς με ηπατική δυσλειτουργία, η συνολική σωματική κάθαρση της ετοποσιδης δεν μειώνεται.

Στα παιδιά, 55% περίπου της δόσης απεκκρίνεται ως ετοποσιδη στα ούρα σε 24 ώρες. Η ετοποσιδη αποβάλλεται και από τους νεφρούς και με μη νεφρικές διαδικασίες δηλαδή με μεταβολισμό και με χολική απέκκριση. Η επίδραση νεφρικών παθήσεων στην συγκέντρωση της ετοποσιδης στο πλάσμα δεν είναι γνωστή στα παιδιά. Στα παιδιά, αυξημένα επίπεδα SGPT συσχετίζονται με ελαττωμένη ολική σωματική κάθαρση του φαρμάκου. Επίσης προηγηθείσα χορήγηση σισπαλτίνης στα παιδιά δυνατόν να έχει σαν συνέπεια ελάττωση της ολικής σωματικής κάθαρσης της ετοποσιδης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση: Δεν έχουν γίνει δοκιμασίες με ετοποσιδη για καρκινογένεση σε πειραματόζωα. Σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης του, θα πρέπει να θεωρείται ως πιθανό καρκινογόνο για τους ανθρώπους. Εμφάνιση οξείας λευχαιμίας με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, αναφέρθηκε σπάνια σε ασθενείς που ελάμβαναν ετοποσιδη σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Έχει αναφερθεί ότι συσκευές από ακρυλικό πλαστικό ή ABS (μείγμα πολυμερούς από ακρυλονιτρίλιο, βουταδιένιο και στυρένιο) ραγίζουν ή εμφανίζουν διαρροή, όταν έρχονται σε επαφή με ενέσιμη ετοποσιδη που δεν έχει αραιωθεί. Αυτό δεν συμβαίνει με τα αραιωμένα διαλύματα ετοποσιδης.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Όπως και με κάθε δυνητικά τοξική ένωση, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του διαλύματος της ετοποσιδης. Είναι πιθανό να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τυχαία επαφή με την ετοποσιδη. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το διάλυμα της ετοποσιδης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει αμέσως το δέρμα να πλυθεί καλά με νερό και σαπούνι και οι βλεννογόνοι να ξεπλυθούν καλά με νερό και σαπούνι.

Τα παρεντερικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για ιζήματα ή αλλαγή χρώματος πριν από τη χορήγηση, όταν το επιτρέπει το διάλυμα και η συσκευασία.

Επισημαίνεται ότι για τα διαλύματα τα οποία διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όχι μόνο η σταθερότητα αλλά και η ασηψία. Γι' αυτό πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε η προετοιμασία του διαλύματος να γίνεται κάτω από άσηπτες συνθήκες.

Προετοιμασία για την ενδοφλέβια χορήγηση: Τα ενέσιμα σκευάσματα ετοποσίδης πρέπει να αραιώνονται πριν χρησιμοποιηθούν σε 5% ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης ή 0.9% ενέσιμο διάλυμα NaCl ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι 0,2 ή 0,4 mg/ml. **Πιό πυκνά διαλύματα εμφανίζουν κρυστάλλους κατά την ανάδευση ή ίζημα εντός 5 λεπτών και δεν θα πρέπει να χορηγούνται.** Τα ενέσιμα σκευάσματα ετοποσίδης που έχουν αραιωθεί σε 0,4 mg/ml και χορηγούνται μέσω σωλήνα που έχει συνδεθεί με αντλία με περισταλτικό μηχανισμό, μπορεί να παρουσιάσουν ίζημα στον σωλήνα.

Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για τη σωστή χρησιμοποίηση και την απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων.

Απαιτείται προσοχή σε κάθε χειρισμό κυτταροστατικών προϊόντων. Να λαμβάνονται πάντοτε μέτρα αποφυγής της έκθεσης. Αυτό περιλαμβάνει τον κατάλληλο εξοπλισμό όπως η χρήση γαντιών και το πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό μετά το χειρισμό αυτών των προϊόντων.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

7 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ** τροποποιείται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ Ετοποσίδη

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία, μορφή, περιεκτικότητα

1.2 **Σύνθεση**
Δραστικό συστατικό
Etoposide (ετοποσίδη)
Έκδοχα

1.3 **Φαρμακοτεχνική μορφή**
Καψάκιο μαλακό.
Ενέσιμο διάλυμα.

1.4 **Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία**
Κάθε καψάκιο
Κάθε φιαλίδιο περιέχει

1.5 Περιγραφή - Συσκευασία

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία
Κυτταροτοξικά

1.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

1.8 Παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

2.1 Γενικές πληροφορίες

2.2 Ενδείξεις

Σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες για:

Κακοήθεις όγκους των όρχεων

Μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος

Νόσο του Hodgkin

Μη Hodgkin λέμφωμα

Μη λεμφοκυτταρική οξεία λευχαιμία

2.3 Αντενδείξεις

Η ετοποσίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγουμένως υπερευαισθησία στην ετοποσίδη ή τη φωσφορική ετοποσίδη ή/και σε κάποιο από τα συστατικά της φαρμακοτεχνικής μορφής.

2.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως και με κάθε δυνητικά τοξική ένωση, θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τον χειρισμό και την προετοιμασία του διαλύματος της ετοποσίδης. Είναι πιθανό να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τυχαία επαφή με την ετοποσίδη. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται γάντια. Εάν το διάλυμα της ετοποσίδης έλθει σε επαφή με το δέρμα ή τους βλεννογόνους, πρέπει αμέσως το δέρμα ή οι βλεννογόνοι να πλυθούν καλά με νερό και σαπούνι.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Η ετοποσίδη θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ειδικού ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Λόγω βαρείας μυελοκαταστολής δυνατόν να παρουσιασθεί λοίμωξη ή αιμορραγία.

Θανατηφόρος μυελοκαταστολή έχει εμφανισθεί μετά από χορήγηση ετοποσίδης.

Ασθενείς που λαμβάνουν ετοποσίδη πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και συχνά για μυελοκαταστολή, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά από τη θεραπεία. Περιοριστική της δοσολογίας καταστολή του μυελού των οστών είναι η πιο σημαντική τοξική επίδραση που έχει αναφερθεί από τη θεραπεία με ετοποσίδη. Για το λόγο αυτό οι παρακάτω μετρήσεις πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε επόμενη χορήγηση ετοποσίδης: μέτρηση αιμοπεταλίων, αιμοσφαιρίνης, λευκών αιμοσφαιρίων και λευκοκυτταρικού τύπου. Αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από 50.000/mm³ ή απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω από 500/mm³, αποτελούν ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας μέχρις ότου οι τιμές αίματος βελτιωθούν επαρκώς.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα εμφάνισης αναφυλακτικών αντιδράσεων που εκδηλώνονται με ρίγος, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια και υπόταση. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική. Η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ακολουθήσει, κατά την κρίση του ιατρού, χορήγηση φαρμάκων που αυξάνουν την πίεση, κορτικοστεροειδών, αντιισταμινικών, ή παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του αίματος.

Έχει αναφερθεί υπόταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια από ταχεία ενδοφλέβια έγχυση και επομένως συστήνεται η χορήγηση της ετοποσίδης να γίνεται σε διάστημα 30 έως 60 λεπτών. Μεγαλύτεροι χρόνοι έγχυσης μπορεί να απαιτηθούν με βάση την ανοχή του ασθενούς. **Η ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΕ ΤΑΧΕΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΕΓΧΥΣΗ.**

Σε όλες τις περιπτώσεις που εξετάζεται η χρήση της ετοποσίδης για χημειοθεραπεία, ο γιατρός θα πρέπει να υπολογίζει το όφελος από το φάρμακο έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες από αυτές εάν διαγνωσθούν εγκαίρως είναι αναστρέψιμες. Αν

εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να ελαττωθεί η δόση του φαρμάκου ή να διακοπεί η χορήγηση και να ληφθούν μέτρα σύμφωνα με την κρίση του ιατρού. Επανεναρξη της θεραπείας με ετοποσιδη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ασθενείς με χαμηλή λευκωματίνη ορού μπορεί να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από την ετοποσιδη. Να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια και να μη χορηγείται σε εκείνους με μη αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρική χρήση: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχει συστηματικά μελετηθεί στα παιδιά.

Η ενέσιμη ετοποσιδη περιέχει πολυσορβικό 80. Σε πρόωρα βρέφη, ένα επικίνδυνο για τη ζωή σύνδρομο ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας, επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας, θρομβοπενίας και ασκίτη συσχετίστηκε με ενέσιμο προϊόν της βιταμίνης Ε που περιείχε πολυσορβικό 80.

Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Η ετοποσιδη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγηθεί σε εγκύους ασθενείς. Η ετοποσιδη έχει προκαλέσει τερατογένεση σε ποντικούς και αρουραίους. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η αποφυγή της εγκυμοσύνης. Αν το φάρμακο χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύσεως ή η ασθενής μείνει έγκυος κατά την διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να ειδοποιηθεί για τον πιθανό κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φάρμακα εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, και επειδή υπάρχει η πιθανότητα σοβαρών ανεπιθυμητών ενεργειών από την ετοποσιδη στα νήπια που θηλάζουν, πρέπει, λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα του φαρμάκου για τη μητέρα, να αποφασίζεται εάν θα σταματήσει ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα προς το παρόν.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Υψηλή δόση κυκλοσπορίνης, που επέφερε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 2000ng/ml, όταν χορηγήθηκε μαζί με Ετοποσιδη, οδήγησε σε αύξηση στην έκθεση στην Ετοποσιδη (AUC) κατά 80% και σε ελάττωση της ολικής σωματικής κάθαρσης της Ετοποσιδης κατά 38%, σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο Ετοποσιδης (μονοθεραπεία).

Ταυτόχρονη χορήγηση σισπλατίνης έχει συσχετισθεί με μειωμένη ολική σωματική κάθαρση της ετοποσιδης.

2.6 Δοσολογία

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

Η συνήθης δόση της από του στόματος ετοποσιδης είναι 100-200 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1 έως 5, ή 200 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1, 3 και 5, κάθε 3 με 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι εγκεκριμένα για χρήση στην υπό θεραπεία πάθηση.

Η δοσολογία των καψακίων ετοποσιδης στηρίζεται στην προτεινόμενη δοσολογία για ενδοφλέβια χορήγηση λαμβάνοντας υπόψη την βιοδιαθεσιμότητα των καψακίων ετοποσιδης. Δόση 100 mg από το στόμα αντιστοιχεί σε 75 mg ενδοφλέβιας δόσης, ενώ δόση 400 mg από το στόμα αντιστοιχεί σε 200 mg ενδοφλέβιας δόσης. Η βιοδιαθεσιμότητα επίσης ποικίλλει από άτομο σε άτομο μετά από δόσεις χορηγούμενες από το στόμα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη όταν συνταγογραφείται το φάρμακο αυτό. Με δεδομένη τη σημαντική διακύμανση μεταξύ ασθενών, μπορεί να απαιτούνται οι ανάλογες δοσολογικές ρυθμίσεις προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα, λαμβάνοντας υπόψη τα μυελοκατασταλτικά αποτελέσματα και των άλλων φαρμάκων στο συνδυασμό ή τα αποτελέσματα προηγηθείσης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας που μπορεί να έχουν περιορίσει τα αποθέματα του μυελού των οστών.

Ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα των καψακίων ετοποσιδης είναι 50 mg/m² επιφανείας σώματος ημερησίως για 2 έως 3 εβδομάδες, με κύκλους επαναλαμβανόμενους μετά διακοπή μιας εβδομάδος ή μετά την ανάνηψη από τη μυελοκαταστολή.

Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 200 mg θα πρέπει να δίδονται διαιρεμένες (2 φορές ημερησίως).

Τα καψάκια πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ακόλουθες προσαρμογές στην αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, με βάση την μετρηθείσα κάθαρση της κρεατινίνης:

Μετρηθείσα Κάθαρση Κρεατινίνης
>50ml/min
15-50 ml/min

Δόση Ετοποσιδης
100% της δόσης
75% της δόσης

Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να υπολογίζονται με βάση την ανοχή του ασθενούς και το κλινικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ακόμη μεγαλύτερης μείωσης της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Κατά την χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για την σωστή χρήση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων βλ. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

Ενδοφλέβια χορήγηση

Η ετοποσιδη χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 60 λεπτών και σε συγκεντρώσεις μέχρι 0,4 mg/ml.

Η συνήθης δόση της ετοποσιδης είναι 50 έως 100 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1 ως 5, ή 100 mg/m² επιφανείας σώματος/ημέρα, τις ημέρες 1, 3 και 5, κάθε 3 με 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι εγκεκριμένα για χρήση στην υπό θεραπεία πάθηση.

Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα, λαμβάνοντας υπόψη τα μυελοκατασταλτικά αποτελέσματα και των άλλων φαρμάκων στο συνδυασμό ή τα αποτελέσματα προηγηθείσης ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας που μπορεί να έχουν περιορίσει τα αποθέματα του μυελού των οστών.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας: Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι ακόλουθες προσαρμογές στην αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, με βάση την μετρηθείσα κάθαρση της κρεατινίνης:

Μετρηθείσα Κάθαρση Κρεατινίνης
>50ml/min
15-50 ml/min

Δόση Ετοποσιδης
100% της δόσης
75% της δόσης

Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να υπολογίζονται με βάση την ανοχή του ασθενούς και το κλινικό αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min και θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ακόμη μεγαλύτερης μείωσης της δόσης στους ασθενείς αυτούς.

Κατά την χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να ακολουθούνται οι διαδικασίες για την σωστή χρήση και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμάκων βλ. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση

Συνολικές δόσεις 2,4 g/m² έως 3,5 g/m² επιφάνειας σώματος που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια εντός 3 ημερών κατέληξαν σε σοβαρή βλεννογονίτιδα και μυελοτοξικότητα.

Μεταβολική οξέωση και περιπτώσεις σοβαρής ηπατοτοξικότητας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις ετοποσιδης.

2.8 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας.

2.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις ακόλουθες παραγράφους, οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που δίδονται ως μέσος όρος επί τοις εκατό, έχουν προκύψει από μελέτες μονοθεραπείας με ετοποσιδη.

Αιματολογικές διαταραχές: Μυελοκαταστολή με θανατηφόρο έκβαση έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση ετοποσιδης (βλ. 2.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση). Η μυελοκαταστολή είναι πάρα πολύ συχνά περιοριστική της δοσολογίας, με τη μικρότερη τιμή των κοκκιοκυττάρων να εμφανίζεται σε 7 ως 14 ημέρες και με τη μικρότερη τιμή αιμοπεταλίων να εμφανίζεται σε 9 ως 16 ημέρες, μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Η ανάνηψη του μυελού των οστών είναι συνήθως πλήρης την 20η ημέρα και δεν έχει αναφερθεί αθροιστική τοξικότητα. Λευκοπενία και βαρεία λευκοπενία (λιγότερα από 1000 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκαν στο 60% - 91% και στο 7% - 17% αντίστοιχα των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ετοποσιδη. Θρομβοπενία και βαρεία θρομβοπενία (λιγότερα από 50.000 αιμοπετάλια/mm³) παρατηρήθηκαν στο 28% - 41% και 4% - 20% αντίστοιχα στην ίδια ομάδα ασθενών. Εμφάνιση οξείας λευχαιμίας με ή χωρίς προλευχαιμική φάση, αναφέρθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν ετοποσιδη σε συνδυασμό με άλλα αντινεοπλασματικά φάρμακα (βλ. 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Γαστρεντερικές διαταραχές: Ναυτία και έμετος είναι οι κυριότερες γαστρεντερικές διαταραχές. Έχουν παρατηρηθεί στο 31% - 43% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετοποσιδη ενδοφλέβια. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν συνήθως να ελεγχθούν με αντιεμετική αγωγή. Ανορεξία έχει παρατηρηθεί στο 10% - 13% των ασθενών και στοματίτιδα στο 1% - 6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ετοποσιδη ενδοφλέβια. Μπορεί να παρατηρηθεί ήπια έως μετρίου βαρύτητας βλεννογονίτιδα ή ισοφαγίτιδα. Διάρροια έχει παρατηρηθεί στο 1% - 13% αυτών των ασθενών.

Αλωπεκία: Αναστρέψιμη αλωπεκία, που μερικές φορές μπορεί να είναι ολική, έχει αναφερθεί μέχρι ποσοστού 66% των ασθενών.

Υπόταση: Παροδική υπόταση μη σχετιζόμενη με καρδιοτοξικότητα ή ΗΚΓ γραφικές αλλοιώσεις μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση έχει αναφερθεί σε 1% ως 2% των ασθενών. Για να προληφθεί η εμφάνισή της, συνιστάται η χορήγηση της ετοποσιδης να γίνεται με βραδεία έγχυση διάρκειας 30 έως 60 λεπτών. Εάν εμφανισθεί υπόταση, συνήθως ανταποκρίνεται στη διακοπή της έγχυσης και χορήγησης υγρών και/ή άλλης κατάλληλης υποστηρικτικής αγωγής. Κατά την επανέναρξη της έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται αργότερος ρυθμός χορήγησης. Δεν έχει παρατηρηθεί υπόταση μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης και την παρέλευση κάποιου χρονικού διαστήματος.

Αλλεργικές αντιδράσεις: Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που χαρακτηρίζονται από ρίγος, πυρετό, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμο, δύσπνοια ή και υπόταση έχουν αναφερθεί στο 0,7% - 2% των ασθενών κατά την διάρκεια ή αμέσως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ετοποσιδης. Υψηλότερα ποσοστά αναφυλακτοειδών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε παιδιά που έλαβαν εγχύσεις σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από τις προτεινόμενες. Δεν είναι γνωστός με βεβαιότητα ο τρόπος με τον οποίο επιδρά η συγκέντρωση ή η ταχύτητα έγχυσης στην ανάπτυξη αναφυλακτοειδών αντιδράσεων. Οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις συνήθως ανταποκρίνονται σύντομα στη διακοπή της χορήγησης της ετοποσιδης και την εν συνεχεία χορήγηση, ανάλογα με την περίπτωση, φαρμάκων που αυξάνουν την πίεση, κορτικοστεροειδών, αντιισταμινικών και παραγόντων που αυξάνουν τον όγκο του αίματος.

Αναφέρθηκαν οξείες θανατηφόρες αντιδράσεις με βρογχόσπασμο. Υπέρταση ή και έξαψη ή και σπασμοί έχουν επίσης αναφερθεί. Η πίεση του αίματος συνήθως επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα λίγες ώρες μετά την διακοπή της έγχυσης. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν με την αρχική δόση της ετοποσιδης. Άπνοια με αυτόματη ανάκτηση της αναπνοής μετά τη διακοπή του έγχυσης έχει περιγραφεί.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις εμφανίσθηκαν πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν καψάκια από το στόμα.

Νευροπάθεια: Η χρήση της ετοποσιδης έχει παρατηρηθεί ότι προκαλεί περιφερική νευροπάθεια στο 0,7% των ασθενών.

Σε μερικές περιπτώσεις μετά από εξαγγείωση παρουσιάσθηκε ερεθισμός και φλεγμονή μαλακών ιστών. Εξέλκωση δεν έχει γενικά παρατηρηθεί.

Άλλες τοξικές δράσεις: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σπάνια: διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονική ίνωση, σπασμοί (μερικές φορές συνδεδεμένοι και με αλλεργικές αντιδράσεις), τοξικότητα κεντρικού νευρικού συστήματος (υπνηλία και κόπωση), ηπατοτοξικότητα, παράταση του αισθήματος της γεύσεως μετά την παύση του ερεθίσματος, πυρετός, σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (έχει αναφερθεί ένα θανατηφόρο επεισόδιο), εξάνθημα, μελάγχρωση, κνησμός, κνίδωση, δερματίτιδα από αναμνηστική ακτινοβολία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσφαγία, εξασθένηση, κακουχία, παροδική φλοιώδης τύφλωση και οπτική νευρίτιδα.

2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το φάρμακο αυτό το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν πρέπει να το χρησιμοποιήσετε για κάποια άλλη πάθηση ή να το δώσετε σε άλλο άτομο, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο πρέπει να λαμβάνετε πάντα σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.

Για τυχόν απορίες σχετικά με το φάρμακο ή το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ρωτήσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Αν στη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο παρουσιαστεί κάποιο πρόβλημα ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Για την ασφάλεια και την υγεία σας διαβάστε προσεκτικά κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.

Όταν το φάρμακο φυλάσσεται σύμφωνα με τις οδηγίες διατήρησης είναι δραστικό μέχρι την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην εσωτερική συσκευασία.

Όλα τα φάρμακα πρέπει να διατηρούνται σε μέρος ξηρό και δροσερό. Η υγρασία και ζέστη (π.χ. ντουλάπια λουτρού) μπορεί να αλλοιώσουν τα φάρμακα και να τα κάνουν επικίνδυνα για την υγεία σας.

Μη φυλάτε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πλέον καθώς και εκείνα που έχουν λήξει.

ΦΥΛΑΞΤΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΑΚΡΥΑ ΑΠΟ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

4. ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΑΥΤΟ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΟΝΟ ΜΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η υπ' αριθμ. 24872/5-7-2002 Εγκύκλιος του ΕΟΦ.

1. Ετ. : BRISTOL-MYERS SQUIBB Α.Ε.
ΑΤΤΙΚΗΣ 49-53 & ΠΡΟΠΟΝΤΙΔΟΣ 2
152 35 ΒΡΙΛΗΣΣΙΑ, ΑΤΤΙΚΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας &
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης τω
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομ
Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης τ
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χ
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6,
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι, Αθήνα
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

ΔΗ
ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

15. Λάμπα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
Σύλλογο Αντι/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. Ερυθραία Αττικής
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5, 103 51 Αθήνα
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
3. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΜΣ/11-2009